"Parkinson plus" sindrom

Lehpamer, Doroteja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:347201

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Doroteja Lehpamer

„Parkinson plus“ sindrom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Doroteja Lehpamer

„Parkinson plus“ sindrom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Srđane Telarović, spec. neur. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

AD engl. *Alzheimer's disease*

ALS amiotrofička lateralna skleroza

BMI engl. *body mass index*

bvFTD bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije

CBD kortikobazalna degeneracija

CSL cerebrospinalni likvor

DW-MRI engl. *diffusion weighted magnetic resonance imaging*

EEG elektroencefalografija

FBS frontalni bihevioralno-prostorni sindrom

FTLD frontotemporalna lobarna degeneracija

FUS protein fuzioniran u sarkomu

FXTAS engl. *Fragile X-associated tremor and ataxia syndrome*

GCI glijalne citoplazmatske inkluzije

GEN engl. *gaze-evoked nystagmus*

HB engl. *hummingbird sign*

IMA ideomotorna apraksija

LB Lewyjeva tjelešca

LBD engl. *Lewy body dementia*

LN Lewyjevi neuriti

l-svPPA lijevostrana logopenična varijanta PPA

lvPPA logopenična varijanta PPA

MAPT tau-protein povezan s mikrotubulima

MDS PSP engl. *Movement Disorder Society PSP*

MGF engl. *morning glory flower sign*

MIBG meta-jodo-benzil-gvanidin

MR engl. *magnetic resonance*

MRPI engl. *magnetic resonance parkinsonism index*

MSA multipla sistemska atrofija

nfvPPA engl. *non-fluent variant primary progressive aphasia*

OCT optička koherentna tomografija

OH ortostatska hipotenzija

PCA posteriorna kortikalna atrofija

PD engl. *Parkinson's disease*

PDD engl. *Parkinson's disease dementia*

PET pozitronska emisijska tomografija

PGF engl. *progressive gait freezing*

PPA engl. *primary progressive aphasia*

PSP progresivna supranuklearna paraliza

PSPS sindrom progresivne supranuklearne paralize

RBD engl. *REM sleep behavior disorder*

REM engl. *rapid eye movement*

RS engl. *Richardson's syndrome*

r-svPPA desnostrana semantička varijanta PPA

S-CBD kortikobazalna degeneracija sa simetričnim simptomima

soPSP engl. *suggestive-of-PSP*

svPPA semantička varijanta PPA

vPSP varijante PSP-a

SADRŽAJ

SAŽETAK.....

SUMMARY.....

1 UVOD..... 1

2 MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA 2

2.1 Klinička slika..... 2

2.2 Neuropatologija i patofiziologija..... 5

2.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode..... 6

2.4 Terapijski pristup..... 7

3 DEMENCIJA LEWYJEVIH TJELEŠACA 8

3.1 Klinička slika..... 8

3.2 Neuropatologija i patofiziologija.....10

3.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode.....11

3.4 Terapijski pristup.....11

3.5 Razlike između LBD-a i AD-a.....12

3.6 Razlike između LBD-a i PDD-a.....12

4 PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA 14

4.1 Klinička slika.....14

4.2 Neuropatologija i patofiziologija.....17

4.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode.....18

4.4 Terapijski pristup.....18

5 FRONTOTEMPORALNA LOBARNA DEGENERACIJA 19

5.1 Klinička slika.....19

5.2 Neuropatologija i patofiziologija 22
5.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode 22
5.4 Terapijski pristup 23
6 KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA 24
6.1 Klinička slika 24
6.2 Neuropatologija i patofiziologija 28
6.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode 29
6.4 Terapijski pristup 29
7 ZAKLJUČAK 31
8 ZAHVALE 32
9 LITERATURA 33
10 ŽIVOTOPIS 37

SAŽETAK

Naslov rada: „Parkinson plus“ sindrom

Autor: Doroteja Lehpamer

„Parkinson plus“ sindrom označava neurodegenerativne bolesti koje se očituju kliničkim znakovima parkinsonizma (bradikinezija, tremor, rigiditet, posturalna nestabilnost), ali se po određenim kliničkim značajkama razlikuju od Parkinsonove bolesti. U novijoj literaturi se te bolesti još nazivaju i atipičnim parkinsonizmom. Po patohistološkom supstratu možemo ih podijeliti na α-sinukleionopatije i tauopatije. U α-sinukleionopatije ubrajamo multiplu sistemsku atrofiju i demenciju Lewyjevih tjelešaca. Obilježene su nakupljanjem α-sinukleina u oligodendrocitima, odnosno neuronima. Multipla sistemska atrofija obilježena je autonomnom disfunkcijom, parkinsonizmom ili cerebelarnim sindromom. Demencija Lewyjevih tjelešaca druga je demencija po učestalosti nakon Alzheimerove bolesti, a izazov je razlikovati je od demencije koja se javlja u Parkinsonovoj bolesti i Alzheimerovoj bolesti. U tauopatije su uključene progresivna supranuklearna paraliza, frontotemporalna lobarna degeneracija i kortikobazalna degeneracija, a zajedničko im je nakupljanje tau-proteina u obliku netopljivih neurofibrilarnih ili glijofibrilarnih čvorova. Treba napomenuti da frontotemporalna lobarna degeneracija može biti obilježena patološkim nakupljanjem drugih vrsta proteina različitih od tau-proteina. Progresivna supranuklearna paraliza očituje se aksijalnim parkinsonizmom, supranuklearnom paralizom pogleda i posturalnom nestabilnošću s padovima. Frontotemporalna lobarna degeneracija se prezentira kao bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije i kao primarna progresivna afazija. Kortikobazalna degeneracija prezentira se progresivnim, asimetričnim parkinsonizmom koji ne pokazuje odgovor na levodopu, distonijom, mioklonusom i znakovima zahvaćanja moždane kore. Točan patofiziološki uzrok ovih promjena još uvijek nije poznat te se polažu nade da će se razumijevanjem tih procesa otvoriti mogućnosti za potencijalnu etiološku terapiju.

Ključne riječi: atipični parkinsonizam, multipla sistemna atrofija, demencija Lewyjevih tjelešaca, progresivna supranuklearna paraliza, frontotemporalna lobarna degeneracija, kortikobazalna degeneracija

SUMMARY

Title: ″Parkinson plus″ syndrome

Author: Doroteja Lehpamer

″Parkinson plus″ syndrome designates a group of neurodegenerative diseases which present with parkinsonian features (bradykinesia, tremor, rigidity, postural instability), but can be differentiated from Parkinson's disease by certain clinical features. In the recent literature these diseases are also called atypical parkinsonism. Considering their histopathological substrate they can be divided into α-synucleinopathies and tauopathies. α-synucleinopathies include multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies. They are characterized by accumulation of α-synuclein in oligodendrocytes and neurons. Multiple system atrophy presents with autonomic dysfunction, parkinsonism, or cerebellar syndrome. Dementia with Lewy bodies is the second most common dementia after Alzheimer's disease and it is challenging to differentiate it from Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. Tauopathies include progressive supranuclear palsy, frontotemporal lobar degeneration and corticobasal degeneration, all having in common the accumulation of tau protein, which then forms the insoluble neurofibrillary or gliofibrillary tangles. It is important to notice that frontotemporal lobar degeneration can be associated with accumulation of other proteins different from tau. Regarding the brain regions affected by pathological processes, a variety of complex clinical presentations are seen. Progressive supranuclear palsy presents with axial parkinsonism, supranuclear gaze palsy and postural instability associated with falls. Frontotemporal lobar degeneration presents as a behavioral variant of frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. Corticobasal degeneration presents with progressive, asymmetric parkinsonism with poor response to levodopa, dystonia, myoclonus, and signs of cortical affection. The precise pathophysiological cause of these changes is still unknown and it is expected that with the understanding of these processes a new potential etiologic therapy will emerge.

Keywords: atypical parkinsonism, multiple system atrophy, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy, frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration

1 UVOD

„Parkinson plus“ sindrom zajednički je pojam za bolesti poput multiple sistemske atrofije (MSA), demencije Lewyjevih tjelešaca (engl. *Lewy body dementia*; LBD), progresivne supranuklearne paralize (PSP), frontotemporalne lobarne degeneracije (FTLD) i kortikobazalne degeneracije (CBD). Važno je naglasiti da se danas u literaturi češće koristi pojam atipični parkinsonizam. Njihova je zajednička osobina prisutnost simptoma parkinsonizma kao što su: bradikinezija, tremor, rigiditet i posturalna nestabilnost. Između ovih bolesti prisutno je znatno fenotipsko preklapanje te je izazov razlikovati ih međusobno samo temeljem njihove kliničke slike. Točan uzrok nastanka ovih bolesti nije poznat, ali je danas poznato da je povezan s patološkim nakupljanjem određenih proteina. Stoga te bolesti možemo podijeliti na α-sinukleinopatije i tauopatije. Kako samo ime kaže u multiploj sistemskoj atrofiji i demenciji Lewyjevih tjelešaca dolazi do nakupljanja α-sinukleina, a u progresivnoj supranuklearnoj paralizi, frontotemporalnoj lobarnoj degeneraciji i kortikobazalnoj degeneraciji tau-proteina. S obzirom na moždane regije zahvaćene patološkim procesom nastaju i karakteristične kliničke slike. U postavljanju dijagnoze od velike su pomoći neuroradiološke dijagnostičke metode poput magnetske rezonancije (MR) i pozitronske emisijske tomografije (PET). Pozornost se sve više pridaje potencijalnim biomarkerima koji bi nam omogućili ranije otkrivanje bolesti, potvrdu dijagnoze, ali i praćenje odgovora na terapiju koja bi modificirala tijek bolesti, a koja je tek u razvoju. Liječenje je za sada samo simptomatsko i upitne učinkovitosti.

2 MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA

Multipla sistemska atrofija (MSA) jedna je od α-sinukleinopatija. To je vrlo rijetka, sporadična i progresivna neurodegenerativna bolest, a očituje se različitim simptomima od kojih su najizraženiji parkinsonizam, cerebelarna ataksija i autonomna disfunkcija.(1) Termin MSA prvi se puta spominje 1969. godine kako bi se opisala tri prethodno opisana stanja: Shy-Drager sindrom, olivopontocerebelarna atrofija i strijatonigralna degeneracija.(2) Prevalencija MSA iznosi oko 5 slučajeva na 100,000 osoba. Prosječna dob obolijevanja je oko 60-te godine života, a razlika u zahvaćanju spolova nije uočena. Očekivano trajanje života nakon dijagnoze iznosi 6-10 godina, a pacijenti najčešće umiru zbog aspiracije ili kardiorespiratornog zatajenja u snu.(3)

2.1 Klinička slika

Na temelju kliničke slike možemo razlikovati dvije kategorije MSA: MSA-P s izraženijim parkinsonizmom i MSA-C s izraženijim cerebelarnim simptomima. Tijekom vremena je moguće da se predominantni simptomi zamijene drugima, pa se tako u slučaju pacijenta s cerebelarnim sindromom mogu javiti izraženi simptomi parkinsonizma i obratno. Prema razini sigurnosti možemo razlikovati sigurnu dijagnozu koju možemo postaviti tek obdukcijom, a u ostalim slučajevima moguću i vjerojatnu dijagnozu MSA. Za svaku postoje određeni klinički kriteriji koji trebaju biti zadovoljeni.(4) Gilman i suradnici su 2007. godine održali drugu konsenzus konferenciju o MSA na kojoj su usuglasili kriterije za dijagnozu moguće, vjerojatne i sigurne MSA. Kao što je već prethodno rečeno dijagnoza sigurne MSA može se postaviti tek obdukcijom, nalazom nakupljenog α-sinukleina u oligodendrocitima uz prisutnost neurodegenerativnih promjena u strijatonigralnom ili olivopontocerebelarnom području.(1,4)

Za dijagnozu moguće MSA trebaju biti prisutni simptomi parkinsonizma (bradikinezija s rigiditetom, tremor ili posturalna nestabilnost) ili cerebelarnog sindroma (ataktičan hod, cerebelarna disartrija, ataksija udova ili cerebelarna okulomotorna disfukcija) i barem jedan simptom koji upućuje na autonomnu disfunkciju (urinarna urgencija ili nepotpuno pražnjenje

mjehura koje se ne može pripisati drugom uzroku, erektilna disfunkcija u muškaraca, značajan pad sistoličkog ili dijastoličkog tlaka koji nije dostatan za dijagnozu vjerojatne MSA) i barem jedna od dodatnih značajki. Dodatne značajke za dijagnozu moguće MSA su pozitivan Babinski uz hiperrefleksiju i stridor. Dodatne značajke za dijagnozu moguće MSA-P su: brzo progresivan parkinsonizam, slab odgovor na levodopu, posturalna nestabilnost unutar tri godine od početka motoričkih simptoma, ataktičan hod, disartričan govor, ataksija udova ili cerebelarna okulomotorna disfunkcija, disfagija unutar pet godina od početka motoričkih simptoma, atrofija putamena, srednjeg pedunkla malog mozga, ponsa ili malog mozga prisutna na MR-u, hipometabolizam u putamenu, moždanom deblu ili malom mozgu prikazana s FDG-PET-om. Dodatne su značajke za dijagnozu moguće MSA-C: parkinsonizam (bradkinezija, rigiditet), atrofija putamena, srednjeg pedunkla malog mozga ili ponsa prisutna na MR-u, hipometabolizam u putamenu prikazana s FDG-PET-om, presinaptička dopaminergička denervacija nigrostrijatalnog područja prikazana SPECT-om, ili PET-om. (4)

Za dijagnozu vjerojatne MSA trebaju biti prisutni simptomi autonomne disfunkcije koji uključuju inkontinenciju urina (nemogućnost kontrole pražnjenja mokraćnog mjehura, erektilna disfunkcija u muškaraca) ili pad sistoličkog tlaka za 30 mmHg, odnosno dijastoličkog za 15 mmHg nakon tri minute stajanja i parkinsonizam (bradikinezija s rigiditetom, tremor ili posturalna nestabilnost) sa slabim odgovorom na levodopu ili cerebelarni sindrom (ataktičan hod sa cerebelarnom disartrijom, ataksijom udova ili cerebelarna okulomotorna disfunkcija).(4)

Gilman i suradnici navode i značajke koje podupiru, odnosno ne podupiru dijagnozu MSA. Značajke koje podupiru dijagnozu su: orofacijalna distonija, neproporcionalni antekolis, kamptokormija i/ili Pisa sindrom, kontrakture šaka ili stopala, inspiratorni stridor, teška disfonija, teška disartrija, novonastalo ili pogoršano hrkanje, hladne šake ili stopala, patološki smijeh ili plač i grčevit, mioklonalni posturalni ili akcijski tremor. Značajke koje ne podupiru

dijagnozu su: klasični tremor poput brojanja novčanica u mirovanju, klinički značajna neuropatija, halucinacije koje nisu uzrokovane lijekovima, nastup simptoma nakon 75-te godine, obiteljska anamneza ataksije ili parkinsonizma, demencija, demijelinizacijske lezije bijele moždane tvari koje mogu govoriti u prilog multiploj sklerozi. (4)

Od simptoma autonomne disfunkcije ortostatska hipotenzija (OH) je najčešća. Gilman i sur. smatraju da dijagnoza vjerojatne MSA zahtijeva pad sistoličkog tlaka od barem 30 mmHg ili dijastoličkog tlaka od barem 15 mmHg nakon tri minute stajanja.(4) Pavy-Le Traon i sur. smatraju da je za dijagnozu OH-a dovoljan pad sistoličkog tlaka od 20 mmHg, odnosno dijastoličkog od 10 mmHg, ali je mjerenje potrebno provoditi deset minuta.(5) Erektilna disfunkcija jedan je od ranijih znakova. Zbog porasta njene incidencije sa starošću njezina je osjetljivost niska, ali u slučaju da je erektilna funkcija dobra, dijagnoza MSA malo je vjerojatna.(6) Nepotpuno pražnjenje mjehura te iznenadna inkotinencija urina koja se ne može objasniti drugim uzrokom, pogotovo u muškaraca, govori u prilog MSA. Opstipacija je često prisutna.(4) Od ostalih simptoma prisutni su poremećaji disanja u snu, a pojava stridora unutar tri godine od postavljanja dijagnoze povezana je s kraćim preživljenjem.(1) Istraživanje provedeno u Brazilu pokazalo je da su poremećaji u REM-fazi sna učestali kod MSA, a od velike koristi u diferencijalnoj dijagnozi između MSA-C i sporadičnih ataksija s nastupom u odrasloj dobi.(7) Bol je često prisutna i jedan je od podcijenjenih simptoma. Prema Gilmanu i sur. kognitivno oštećenje ne govori u prilog MSA, ali njegova učestalost iznosi čak i do 75% u oboljelih od MSA. To može uzrokovati poteškoće u razlikovanju MSA od LBD-a koji se također očituje simptomima autonomne disfunkcije i poremećajima u REM-fazi sna.(1)

Bradikinezija s rigiditetom, tremor ili posturalna nestabilnost često su prisutni u pacijenata. Tremor je uobičajeno nepravilan, posturalni ili akcijski, često s mioklonusom. Klasični tremor poput brojanja novčanica u mirovanju nije uobičajen. Parkinsonizam može biti asimetričan, a odgovor na levodopu je slab.(4)

Najčešći je simptom MSA-C ataktičan hod, zajedno s cerebelarnom disartrijom i cerebelarnom okulomotornom disfunkcijom. Ataksija udova može biti prisutna, ali je manje izražena od prethodno navedenih smetnji. U kasnijim stadijima MSA-C moguća je prisutnost pogledom izazvanog nistagmusa (engl. *gaze-evoked nystagmus*, GEN), a u ranijim stadijima češće su dismetrične sakade. Supranuklearna paraliza pogleda i teško usporavanje brzina sakadičkih pokreta nisu značajke MSA. U obzir treba uzeti mogućnost prisutnosti spinocerebelarne ataksije, FXTAS (engl. *Fragile X-associated tremor and ataxia syndrome*) ili određenih paraneoplastičnih sindroma, a koji mogu uzrokovati sličnu kliničku sliku.(4)

2.2 Neuropatologija i patofiziologija

Patološko je obilježje MSA nakupljanje α-sinukleina pretežno u oligodendrocitima tvoreći pritom glijalne citoplazmatske inkluzije (GCI). To obilježje svrstava MSA u sinukleinopatije zajedno s Parkinsonovom bolesti (engl. *Parkinson's disease*; PD) i LBD-om, ali se kod njih α-sinuklein nalazi u neuronima. Uz GCI, nalazi se i aktivacija mikroglije i reaktivna astroglioza.(8) Iako se ne zna točan podležeći mehanizam nastanka MSA smatra se da je riječ primarno o oligodendropatiji.(3) Istraživanja su pokazala da agregaciji sinukleina prethodi premještanje mijelinskog stabilizatora p25α u oligodendrocite.(9) Ta je pojava praćena bubrenjem oligodendrocita i poremećenim unosom ili prekomjernom ekspresijom α-sinukleina u oligodendrocitima. Međudjelovanje α-sinukleina i p25α potiče fosforilaciju i nakupljanje α-sinukleina u netopljive oligomere. Stvaranje GCI-ja interferira s neuronima i aktivira mikroglijalne stanice, a nakon nekog vremena se GCI otpušta iz nefunkcionalnih oligodendrocita u izvanstanični prostor iz kojeg ga mogu uskladištiti susjedni neuroni sa stvaranjem neuronalnih citoplazmatskih inkluzija. Posljedični upalni procesi, gubitak neurotropnih faktora i neuronalna disfunkcija doprinose odumiranju neurona u nigrostrijatalnom, olivopontocerebelarnom području i središnjim autonomnim putevima rezultirajući prepoznatljivim simptomima.(3) Točan mehanizam širenja α-sinukleina nije utvrđen, ali se razmatraju različite teorije uključujući egzocitozu, egzosome, mikroglijalnu aktivaciju i endocitozu, pa čak i prionski način širenja.(10) Od ostalih teorija nastanka

neurodegenerativnih promjena u obzir dolaze i mitohondrijska disfunkcija, oksidativni stres i oštećena autofagija. Izražena inzulinska rezistencija u područjima zahvaćenim degenerativnim procesima u oboljelih od MSA ukazuje na moguću povezanost inzulinske rezistencije i formiranja GCI-ja.(1) Genetički uzroci MSA ostaju nepoznati te se iz brojnih istraživanja ne može dati jednoznačan zaključak. Spominju se geni kao što su COQ2, GBA, C9Orf72 i SNCA.(1)

2.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode

CT je korisna pretraga u pacijenata s kontraindikacijom za MR-obradu te omogućava isključenje lezija koje imitiraju MSA. MR-obradom kod MSA-P-a mogu se utvrditi promjene kao što su: atrofija putamena, srednjeg pedunkla malog mozga, ponsa ili malog mozga, *„putaminal rim sign"* (hiperintenzitet dorzolateralnog ruba putamena) zajedno s hipointenzitetom putamena u T2 sekvencama. Kod MSA-C-a: atrofija putamena, srednjeg pedunkla malog mozga ili ponsa, *„hot-cross-bun sign"* (križni hiperintenzitet u području ponsa) u T2 sekvencama. DW-MRI (engl*. diffusion weighted magnetic resonance imaging*) pokazuje veću difuzivnost putamena što omogućuje razlikovanje MSA-P-a od PD-a te veću difuzivnost srednjeg pedunkla malog mozga što omogućuje razlikovanje MSA-P-a od PD-a i PSP-a, uz napomenu da ona može biti povećana i kod FXTAS-a.(3) Dijagnostički potencijal MR-a krije se u kombinaciji simultane procjene više moždanih regija i uporabe različitih sekvenci. U drugom pristupu procjenjuju se T2 vrijeme relaksacije i srednja difuzivnost regija putamena koje nam služe kao mjere za mikrostrukturalno oštećenje i omogućuje razlikovanje MSA od PD-a s točnošću od čak 96%.(11) Nedavnim je istraživanjima utvrđeno da je u pacijenata s MSA poremećen srčani unos MIBG-a (mjera postganglijskog srčanog unosa noradrenalina), što pokazuje da je prisutna postganglijska autonomna disfunkcija čime su se dovela u pitanje prijašnja stajališta da je kod pacijenata s MSA postganglijska autonomna funkcija očuvana za razliku od pacijenata s PD-om. Zbog toga scintigrafija s MIBG-om nije od presudnog značaja za razlikovanje MSA od PD-a. Vrijednosti biomarkera u krvi i cerebrospinalnoj tekućini mogu biti promjenjeni. Kombinacijom biomarkera kao što su:

neurofilament, metaboliti katekolamina, te proteini kao što su α-sinuklein, DJ-1 i tau pružaju 80%-tnu specifičnost i osjetljivost u razlikovanju MSA od PD-a. Od biomarkera u perifernom tkivu istraživanja su pokazala razlike u nakupljanju fosforiliranog α-sinukleina. U PD-u nakupljanje je prisutno u autonomnim živčanim vlaknima dermisa, dok je u MSA ono prisutno u somatosenzornim vlaknima subepidermalnog pleksusa i dermalnim snopovima živčanih vlakana. Prava vrijednost tih istraživanja tek se mora potvrditi.(1) Funkcionalne slikovne metode prikazivanja hipometabolizma strijatalnog područja i područja moždanog debla s FDG-PET-om omogućuje razlikovanje MSA od PD-a.(4)

2.4 Terapijski pristup

Zbog nedostatka lijekova koji bi modificirali bolest danas je dostupna jedino simptomatska terapija koja uključuje farmakološke i nefarmakološke mjere. Neizostavno je naglasiti važnost multidisciplinarnog pristupa zbog složenih potreba pacijenata. U pacijenata koji boluju od MSA-P-a uočen je prolazni odgovor na levodopu u čak 40% slučajeva. Savjetuje se postupno povećanje doze kako bi se izbjegle moguće nuspojave te se također doza ne smije naglo smanjiti. Lokalna primjena botulinum toksina može biti od koristi za distoniju šake, stopala ili aksijalnu distoniju. Neurorehabilitacijski programi mogu poboljšati ukupno funkcioniranje pacijenata i njihove komunikacijske vještine. Pacijenti koji pate od OH-a trebaju izbjegavati nagle promjene položaja tijela, obilna jela i alkohol, izlaganje visokim temperaturama i napinjanje prilikom kašlja ili defekacije. Lijekovi koji snižavaju tlak trebaju se izbjegavati, a u pacijenata s teškim OH-om mogu se primijeniti lijekovi koji povećavaju tonus krvnih žila, poput midodrina i droxidope. U pacijenata koji pate od apneje tijekom spavanja može se primijeniti terapija s kontinuiranim pozitivnim tlakom. U pacijenata s teškom depresijom, anksioznošću ili emocionalnom inkontinencijom pripisuju se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina.(3)

3 DEMENCIJA LEWYJEVIH TJELEŠACA

Demencija Lewyjevih tjelešaca (LBD) zajedno s demencijom Parkinsonove bolesti (engl. *Parkinson's disease dementia*; PDD) pripada demencijama Lewyjevih tjelešaca čiji je glavni patološki supstrat upravo nalaz Lewyjevih tjelešaca (LB) u mozgu obduciranih, a kojima je tijekom života bila dijagnosticurana LBD ili PDD.(12) Njihova incidencija raste s godinama, a veća učestalost uočena je u muškaraca.(13) Neki oblik i stupanj demencije se razvije u velikom postotku bolesnika s PD-om, posebice u starijih bolesnika i u višegodišnjem uznapredovalom PD-u. U slučaju da se kognitivne smetnje ili halucinacije jave prije ili unutar jedne godine od početka parkinsonizma tada postoji temeljita sumnja na LBD, a ako parkinsonizam prethodi demenciji više od godine dana, postavlja se dijagnoza PDD-a.(14) Po učestalosti je LBD druga demencija nakon Alzheimerove bolesti (engl. *Alzheimer's disease*; AD). Prevalencija LBD-a iznosi 400 slučajeva na 100,000 osoba, a simptomi se najčešće javljaju između 50. i 80. godine života.(15) Istraživanja pokazuju da je LBD prisutna u 10-15% ljudi oboljelih od demencije.(13) Glavno obilježje LBD-a su neuronalne inkluzije α-sinukleina koje tvore LB i Lewyjeve neurite (LN), a praćene su propadanjem neurona. Klinički je izazov rano prepoznati znakove LBD-a te ga razlikovati od PDD-a, odnosno AD-a, budući da terapijski pristup nije jednak te se progresija i trajanje bolesti razlikuju. Etiologija nije u potpunosti razjašnjena, a smatra se da je u podlozi interakcija genetskih i okolišnih čimbenika. Geni koji se proučavaju su: SNC, LRRK2, GBA i SCARB2.(13) Od okolišnih čimbenika razmatraju se pesticidi, herbicidi, insekticidi, fungicidi, metali, organska otapala, pušenje, alkohol, BMI (engl. *body mass index*) i prehrambeni faktori.(12)

3.1 Klinička slika

U glavne kliničke značajke svrstani su: demencija, fluktuacije, vidne halucinacije, parkinsonizam i poremećaj spavanja u REM-fazi sna (engl. *REM sleep behavior disorder*; RBD). Demencija je definirana kao progresivno kognitivno oštećenje koje je dovoljno izraženo da otežava normalno socijalno i profesionalno funkcioniranje ili uobičajene dnevne aktivnosti. Tipično su prisutni neravnomjerna pažnja, poremećene izvršne funkcije i

oštećenja vidnog procesiranja. Poteškoće prostornog snalaženja i percepcije često se rano jave. Korisni postupci za njihovo vrednovanje su zadaci precrtavanja oblika, kao što su preklapajući peterokuti i crtanje sata, slaganje puzli itd.(14) Fluktuacije u LBD-u su spontane spoznajne promjene, promjene pažnje i uzbuđenja. Često su nalik deliriju, a uključuju epizode promjena u ponašanju, inkoherentnog govora, promjenjive pažnje ili promijenjene svijesti što se često očituje time da se pacijent iznenada u nešto zagleda ili ″odluta″. Znakovi koji nas mogu uputiti da se zaista radi o fluktuacijama su dnevna pospanost i letargija. Fluktuacije su često prisutne i u kasnijim stadijima drugih demencija pa nam one u dijagnozi LBD-a pomažu kada se jave u ranom stadiju bolesti.(14) Vidne halucinacije javljaju se u oko 80% pacijenata s LBD-om. Uobičajeno su one dobro oblikovane, često uključuju ljude, djecu ili životinje. Mogu uzrokovati emocionalne promjene u pacijenata, a sam subjektivni uvid u njih se razlikuje.(14) U pacijenata se često javlja parkinsonizam za kojeg je bitno utvrditi da je spontan te da nije uzrokovan lijekovima ili kakvim drugim patološkim procesom. Od simptoma kao što su bradikinezija, rigiditet, tremor u mirovanju, za dijagnozu LBD-a dovoljna je prisutnost samo jednog.(14) RBD ili poremećaj spavanja u REM-fazi sna je parasomnija koja se očituje ponavljajućim ″djelovanjem iz sna″ koje je povezano sa sadržajem sna, a praćeno je odsutnošću normalne atonije u REM-fazi sna. Javlja se često i više godina prije početka bolesti, a zbog svoje vrijednosti je uključen u glavne kriterije za dijagnozu LBD-a. Stanja koja mogu imitirati RBD u pacijenata s demencijom su buđenje u konfuziji, teška opstruktivna apneja za vrijeme spavanja ili periodično kretanje udova. U slučaju nesigurnosti preporuča se provesti polisomnografiju.(14)

U podržavajuće su kliničke znakove svrstani oni često prisutni, manje specifični, ali koji nas mogu navesti na dijagnozu LBD-a pogotovo kada su prisutni tijekom duljeg vremena ili u međusobnoj kombinaciji. To su: teška osjetljivost na antipsihotike, posturalna nestabilnost, ponovljajući padovi, sinkopa ili druge prolazne epizode nereagiranja, teška autonomna disfunkcija (konstipacija, ortostatska hipotenzija, urinarna inkontinencija), hipersomnija, hiposmija, apatija, anksioznost i depresija.(14)

Za kliničku dijagnozu su nam od velike važnosti i biomarkeri koje možemo svrstati u dvije skupine: indikativni i podržavajući. Indikativni su biomarkeri: smanjen unos dopaminskog transportera prikazan SPECT-om ili PET-om, abnormalna srčana scintigrafija MIBG-om, polisomnografska potvrda RBD-a. Podržavajući su biomarkeri: relativna očuvanost medijalnog temporalnog režnja prikazana CT-om ili MR-om, generalizirano niska perfuzija ili hipometabolizam prikazan SPECT-om ili PET-om uz smanjenu okcipitalnu aktivnost, „*cingulate island sign*" prikazano FDG-PET-om, istaknuta posteriorna sporovalna aktivnost na EEG-u uz periodičke fluktuacije u pred α/т rasponu.(14)

Dijagnoza vjerojatnog LBD-a može se postaviti ako su prisutna dva ili više glavnih kliničkih znakova, sa ili bez prisutnosti indikativnih biomarkera ili ako je prisutan jedan glavni klinički znak uz prisutnost jednog ili više indikativnih biomarkera.(14) Dijagnoza mogućeg LBD-a može se postaviti ako je prisutan samo jedan glavni klinički znak bez prisutnosti indikativnih biomarkera ili ako je prisutan jedan ili više indikativnih biomarkera bez glavnih kliničkih znakova.(14)

3.2 Neuropatologija i patofiziologija

U pacijenata kojima je tijekom života postavljena dijagnoza LBD-a na obdukciji je nađena depigmentacija *substantiae nigrae*, *locusa coeruleusa* i jezgre X. moždanog živca. Histološkim pregledom utvrđen je gubitak neurona, glioza, neuronalne inkluzije te makrofazi ispunjeni neuromelaninom.(8,12) Za sigurnu dijagnozu potrebna je prisutnost LB-a, odnosno abnormalno nakupljanje α-sinukleina. LB su najčešće nađena u moždanom deblu, osobito u *substantii nigri* i *locusu coeruleusu*.(16) Pretpostavljeni mehanizam oštećenja jednak je onom kod MSA s razlikom da se nakupljeni α-sinuklein kod LBD-a nalazi u neokortikalnim neuronima.(15) Zbog nakupljenog α-sinukleina u presinaptičkim područjima dolazi do sinaptičke disfunkcije, interferencije s aksonalnim transportom i deprivacije neurotransmitera, a taj je patofiziološki proces zajednički za LBD i PDD.(17) Dok neki autori smatraju da je visok sadržaj LB-a u neokortikalnim i limbičkim strukturama jedini pretkazatelj demencije u

LBD-u, drugi smatraju da veću vrijednost imaju istovremene promjene vezane uz patologiju AD-a te su došli do zaključka da α-sinukleinopatije potiču fosforilaciju tau-proteina.(18)

3.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode

Od osnovne dijagnostčke obrade od pomoći su neuropsihološki testovi: test crtanja sata, test precrtavanja oblika, imenovanje, verbalna tečnost i testiranje izvršnih funkcija. MR-obradom moguće je isključiti atrofiju medijalnog temporalnog režnja, a ako je prisutna označava bržu progresiju bolesti. Proširena dijagnostička obrada uključuje: 123I-FP-CIT-SPECT/18F-Dopa-PET kojima se prikazuje strijatalna dopaminergička denervacija, 99Tc-HMPAO-SPECT/18FDG-PET koji prikazuju okcipitalni hipometabolizam, 123I-MIBG-SPECT za ocjenu srčane simpatičke denervacije i polisomnografija. (15)

3.4 Terapijski pristup

Terapija LBD-a orijentirana je na kognitivne, psihijatrijske, motoričke i nemotoričke smetnje. Lijekovi koji bi modificirali bolest za sada još ne postoje. Od nefarmakoloških mjera vrijedi istaknuti motoričke i kognitivne vježbe i edukaciju orijentiranu njegovateljima kako bi ih se osposobilo za zbrinjavanje psihijatrijskih simptoma poput agitacije i psihoze.(17) Od farmakoloških mjera koriste se inhibitori kolinesteraze poput rivastigmina i donepezila koji su u kliničkim ispitivanjima pokazali svoju učinkovitost u poboljšanju kognitivnih i globalnih funkcija te svakodnevnih životnih aktivnosti, smanjenje apatije i vizualnih halucinacija. Učinkovitost memantina manje je jasna, ali se dobro tolerira i ima određenih pozitivnih učinaka, bilo kao monoterapija ili dodatak inhibitorima kolinesteraze.(14) Upotreba antipsihotika treba se izbjegavati zbog mogućnosti pogoršanja rigiditeta i OH-a za kojeg su bolesnici s α-sinukleinopatijama pod povećanim rizikom.(16) Kada je njihova primjena ipak neophodna preporučuju se niske doze kvetiapina i klozapin, koji su pokazali manji rizik egzacerbacije parkinsonizma.(17) Levodopa se uglavnom dobro podnosi, ali njezin terapijski učinak nije ravnopravan onome kod PD-a i PDD-a te nosi povišen rizik od psihoze.(14) Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonina i

noradrenalina i mirtazapin mogu se primijeniti kod depresivnih simptoma. Preliminarni rezultati anti-αSyn-imunoterapije mogli bi otvoriti vrata potencijalnim novim lijekovima.(17)

3.5 Razlike između LBD-a i AD-a

U odnosu na pacijente s AD-om, u pacijenata s LBD-om češće su prisutne vizualne halucinacije, znakovi zahvaćanja estrapiramidnog sustava (bradikinezija, lice kao maska, posturalna nestabilnost), kognitivne fluktuacije, depresivni simptomi i autonomna disfunkcija. Smatra se da su OH i urinarna inkontinencija češće kod LBD-a zbog LB-a u regijama kao što je *locus coeruleus*. Veće oštećenje funkcioniranja u ranijim stadijima prisutno je u LBD-u. Iako su u obje bolesti prisutna višestruka oštećenja različitih kognitivnih domena ipak postoje određene razlike. Pacijenti s LBD-om pokazuju veće oštećenje vizualnoprostornih funkcija, poremećaja pažnje i izvršnih sposobnosti, dok je kod AD-a već u ranijim stadijima bolesti prisutno veće oštećenje pamćenja.(16) Neuropatološkim metodama utvrđeno je da LB nisu prisutna samo kod pacijenata s LBD-om, već mogu biti prisutna i u pacijenata s AD-om. Također se i patologija AD-a (neuofibrilarni čvorovi i nakupine β-amiloida) često vidi u pacijenata s LBD-om.(18) Zbog toga se samo na osnovi neuropatoloških nalaza ne mogu sa sigurnošću razlučiti LBD i AD. Neuroradiološkim metodama utvrđena je manja atrofija medijalnog temporalnog režnja u LBD-u nego u AD-u no treba napomenuti da u slučaju jače izražene atrofije ona ukazuje na bržu progresiju LBD-a i teže simptome.(17) Potvrđene su i razlike u supkortikalnom volumenu te je kod LBD-a izraženija atrofija supkortikalne sive tvari (putamen, bazalni dio hemisfera, talamusa i hipotalamusa) i bijele tvari (dorzalni mezencefalon, pons).(19)

3.6 Razlike između LBD-a i PDD-a

Simptomi su veoma slični te razlikovanje ovih dviju demencija najvećim dijelom ovisi o početku kognitivnih i motoričkih simptoma. Ukoliko se kognitivne smetnje ili halucinacije jave prije ili unutar jedne godine od početka parkinsonizma, utoliko se postavlja dijagnoza LBD-a. Za razliku od toga, ako parkinsonizam prethodi demenciji više od godine dana, postavlja se

dijagnoza PDD-a.(14) U pacijenata s LBD-om prisutna su veća oštećenja brzine procesiranja, vizualnoprostornih sposobnosti, vizualnoprostornog pamćenja, izvršnih sposobnosti i pažnje. Istraživanja su pokazala da pacijenti s LBD-om lošije izvode ispitivanja verbalnog učenja i pamćenja nego pacijenti s PDD-om. Tremor je rjeđi, a ortostatska hipotenzija češća u LBD-u.(16) Kod LBD-a prisutno je veće nakupljanje amiloida u strijatumu i korteksu. Veća je učestalost nakupljanja β-amiloida, odnosno komorbiditetne AD-patologije u LBD-u nego u PDD-u i ima visoku osjetljivost za razlikovanje LBD-a od PDD-a. LBD ne pokazuje selektivnu degeneraciju ventrolateralnih neurona *substantiae nigrae* koja se viđa u PD-u. U oba stanja glavno je patološko obilježje nakupljanje LB-a pa neki smatraju da se radi o jednoj patologiji, a da se razlikuje samo klinički fenotip. MR-obrada ima ograničenu vrijednost u razlikovanju LBD-a od PDD-a. Teža i češća atrofija kortikalne sive tvari i hipointenzitet bijele tvari temporalnog režnja nalaze se u LBD-u. Nađene su razlike u funkcionalnoj povezanosti određenih kortikalnih regija; PDD: frontalna kortikalna disrupcija; LBD: parijetalna i okcipitalna disrupcija.(17)

4 PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA

Progresivnu supranuklearnu paralizu (PSP) prvi su puta opisali Steele, Richardson i Olszewski 1963. godine kao progresivni degenerativni poremećaj obilježen gubitkom neurona, vakuolarnom degeneracijom, gliozom i neurofibrilarnim čvorovima u bazalnim ganglijima, moždanom deblu i jezgrama malog mozga.(20) Glavno je obilježje nakupljanje netopivog tau-proteina u neuronalnim i glijalnim inkluzijama. Prevalencija PSP-a iznosi 5 slučajeva na 100,000 osoba. Prosječna starost pri početku simptoma iznosi 63 godine, a prosječno preživljenje iznosi od 6 do 9 godina od početka bolesti s time da pacijentima najčešće nije postavljena dijagnoza polovicu tog vremena.(21) Klinička su obilježja PSP-a: aksijalni parkinsonizam, supranuklearna paraliza pogleda i posturalna nestabilnost s padovima. PSP je drugi uzrok parkinsonizma po učestalosti nakon PD-a.(22) Tijekom vremena se često javljaju i teškoće gutanja i žvakanja koje mogu uzrokovati aspiraciju i/ili gubitak težine. Od svih kliničkih znakova i simptoma padovi su najdramatičnije obilježje, često imaju teške traumatske posljedice i jedan su od glavnih uzroka smrti uz aspiraciju. Rana pojava padova povezana je s lošijom prognozom.(21)

4.1 Klinička slika

Klinička slika PSP-a vrlo je raznolika te osim PSP-RS-a (engl. *Richardson's syndrome*) koji je prvi opisan razlikujemo i varijante (vPSP). MDS PSP Radna Grupa (engl. *Movement Disorder Society* PSP) 2016. godine objavila je nove dijagnostičke kriterije za kliničku dijagnozu PSP-a. Novost ovih kriterija jest da je osim prethodno opisanih dviju razina sigurnosti dijagnoze uvedena i treća, odnosno soPSP (engl. *suggestive-of-PSP*). Razlog za uključenje soPSP-a jest da su se kao i kod drugih neurodegenerativnih bolesti u postmortalnim istraživanjima otkrile blage patološke promjene karakteristične za PSP, a u ljudi koji su za života bili asimptomatski. Radi se o nakupljanju patoloških promjena, a koje još opsegom ili težinom nisu dovoljne da bi se očitovala klinička slika, odnosno radi se o presimptomatskoj fazi. Taj se proces zatim nastavlja sve većim nakupljanjem patološkog supstrata, a koji dosegne određenu kritičnu razinu koja je tada prag za pojavu prvih

simptoma. Ta se faza smatra soPSP-om. Pojavljuju se blagi ili izolirani simptomi koji po MDS-kriterijima nisu dostatni za dijagnozu mogućeg ili vjerojatnog PSP-a. Proces se nastavlja i rezultira simptomima prema kojima se pacijenti mogu svrstati u skupinu PSP-RS ili u neku od brojnih vPSP-a. Kako PSP napreduje tako mnogi pacijenti s vPSP-om razviju neka ili većinu obilježja PSP-RS-a.(23) Nedavna su istraživanja pokazala da se od 100 patološki potvrđenih PSP-slučajeva samo 24% očitovalo klinički kao PSP-RS.(24) Varijante su nazvane po predominantnim kliničkim simptomima, pa tako razlikujemo: PSP s predominantnim parkinsonizmom; PSP-P, akineziju sa ˝smrzavanjem hoda˝ (engl. *pure akinesia with gait freezing*); PSP-PGF (engl. *progressive gait freezing*), kortikobazalni sindrom; PSP-CBS, predominantno govorni ili jezični poremećaj; PSP-SL (engl. *speech or language disorder*), predominantno frontalna prezentacija; PSP-F, predominantno cerebelarna ataksija; PSP-C. Presimptomatska faza PSP-a javlja se u pojedinaca koji su asimptomatski, ali pod velikim rizikom da razviju PSP. Za sada se ona može dijagnosticirati jedino postmortalno. Novi MDS-kriteriji ne uključuju ovu fazu budući da su usmjereni na simptome. Po učestalosti neuropatologije karakteristične za PSP u prijašnjim istraživanjima moglo bi se zaključiti da većina osoba s prisutnim PSP-promjenama nikad ne razvije evidentnu bolest. soPSP uključuje ranu simptomatsku fazu PSP-a koja se javlja prije potpuno simptomatskog PSP-a. U toj se fazi ne može predvidjeti hoće li osoba razviti PSP-RS ili vPSP ili neku od dijagnoza koja ne uključuje PSP. Ova skupina obuhvaća i pojedince u kojih su se razvili glavni klinički znakovi PSP-RS-a ili vPSP-a, ali ne zadovoljavaju sve uvjete da bi se postavila dijagnoza te su isključeni drugi mogući uzroci takvih simptoma.

PSP-RS prezentira se simptomima kao što su: neobjašnjivi padovi, nesiguran hod, bradikinezija, suptilne promjene osobnosti u smislu apatije ili dezinhibicije, bradifenija, izvršna disfunkcija (teškoće u planiranju), spor, spastičan i hipofoničan govor, disfagija i smetnje očnih pokreta (usporavanje vertikalnih sakada, teškoće u čitanju, apraksija otvaranja vjeđe…). Smanjena brzina i amplituda vertikalnih sakadičkih pokreta očiju više nego horizontalnih te smanjen ili odsutan optokinetički nistagmus, rani su znakovi PSP-RS-a koji

se mogu vidjeti neurološkim pregledom. Vertikalna supranuklearna paraliza pogleda je vrlo specifičan znak, ali ne i osjetljiv. Ne javlja se u svih pojedinaca u isto vrijeme te se može javiti i 3-4 godine nakon početka drugih simptoma.

PSP-P se očituje parkinsonizmom, odnosno asimetričnom pojavom tremora, rigiditeta i bradikinezije s početnim dobrim odgovorom na terapiju levodopom. Progresija je bolesti sporija nego u pacijenata s PSP-RS-om. Zbog simptoma koji su vrlo slični PD-u, dijagnoza se može postaviti ili postmortalno ili u slučaju da bolest progredira (što je slučaj u većine pacijenata) u PSP-RS te se do dijagnoze dolazi retrospektivno. Manja učestalost diskinezija, autonomne disfunkcije i vizualnih halucinacija induciranih levodopom neke su od značajki koje mogu biti od pomoći pri postavljanju dijagnoze PSP-P-a.

PSP-PGF u početku se očituje kao izolirani poremećaj hoda s oklijevanjem na početku i ˝smrzavanjem˝ hoda, ponekad praćeno teškoćama sa započinjanjem ili završavanjem govora ili pisanja, ali bez tremora, rigiditeta, demencije ili poremećaja očnih pokreta tijekom prvih pet godina bolesti.

PSP-CBS rijedak je klinički fenotip PSP-a te se očituje kortikobazalnim sindromom koji može biti uzrokovan i PSP-om i kortikobazalnom degeneracijom (CBD). Između njih postoje genetska i klinička preklapanja te se u oba slučaja radi o poremećaju nakupljanja tau-proteina.(21) Razlikovanje PSP-CBS-a od CBD-CBS-a nije moguće za života već samo postmortalno. Razlike su prisutne u morfologiji, anatomskoj distribuciji i biokemijskim značajkama. Progresivna rigidnost udova, apraksija, kortikalni ispad osjeta, *˝alien limb˝*, bradikinezija i odsutnost odgovora na levodopu obilježja su kortikobazalnog sindroma.

PSP-SL se prije pojave motoričkih znakova očituje kao nfvPPA (engl. *non-fluent variant primary progressive aphasia*), zaseban klinički sindrom praćen agramatizmom u govoru ili naprezanjem pri govoru, oklijevajućim govorom s greškama i iskrivljenostima. Kao i kod PSP-CBS-a točna dijagnoza moguća je tek postmortalno.

PSP-F odnosi se na slučajeve koji se prezentiraju kao bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije (bvFTD) godinama prije pojave znakova PSP-RS-a. Simptomi bvFTD-a su: progresivna deterioracija osobnosti, društvenog i spoznajnog funkcioniranja i ponašanja, apatija, dezinhibicija i hiperoralnost.

PSP-C je obilježen cerebelarnom ataksijom kao glavnim simptomom, a zbog kojeg se često pogrešno postavi dijagnoza MSA-C-a. Istraživanja su pokazala da je puno češći u japanskoj nego u bjelačkoj populaciji. MDS PSP-kriteriji izostavljaju ovaj oblik zbog nemogućnosti postavljanja dijagnoze antemortalno te zbog mnogo veće učestalosti drugih neurodegenerativnih bolesti koje uzrokuju cerebelarnu ataksiju.(23) Vrijedno je napomenuti da su često uz patologiju karakterističnu za PSP prisutne i druge od kojih su najčešće: AD, PD, taloženje proteina TDP-43, bolest argirofilnih zrna ili cerebrovaskularne bolesti.(22)

4.2 Neuropatologija i patofiziologija

Glavni patološki supstrat čine nakupine netopive 4-ponavljajuće tau-izoforme koje oblikuju neuronalne i glijalne inkluzije. Iste nakupine mogu se naći kod kortikobazalne degeneracije i bolesti argirofilnih zrna. Za PSP su karakteristični neurofibrilarni čvorovi u supkortikalnim strukturama, posebno bazalnim ganglijima i moždanom deblu, praćeni oligodendroglijalnim zavojitim tijelima (engl. *coiled bodies*), neuropilnim nitima i resastim astrocitima.(25) Ovisno o regijama mozga koje su zahvaćene ovim promjenama, razlikuju se i klinički fenotipi.(25,26) Neki autori smatraju da je razvoj i progresija bolesti povezana s prionskim značajkama širenja tau-proteina.(27) Opsežnije patološke promjene u kortikalnim regijama povezuju se s PSP-F-om, PSP-CBS-om i PSP-SL-om. Fenotipi poput PSP-P-a i PSP-PGF-a praćeni su manjim promjenama u korteksu, ali težim promjenama u *globusu pallidusu*, subtalamičkoj jezgri i *substantii nigri*.(26) Točan patofiziološki mehanizam koji dovodi do oštećenja neurona nije poznat, ali se pretpostavlja da se radi ili o gubitku ili o dobitku funkcije tau-proteina te se na temelju te pretpostavke provode istraživanja za potencijalne lijekove koji bi nadoknadili, odnosno smanjili ekspresiju tau-proteina.(23)

4.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode

Magnetskom rezonancijom moguće je prikazati atrofiju mezencefalona i gornjeg pedunkla malog mozga koji omogućavaju razlikovanje PSP-RS-a od ostalih uzroka parkinsonizma. *„Hummingbird sign“* (HB) i *„morning glory flower sign“* (MGF) imaju specifičnost od 100%, ali je osjetljivost 68,4% za HB, te 50% za MGF.(28) MRPI (engl. *magnetic resonance parkinsonism index*) je ostvario osjetljivost od 100% te specifičnost od 99.2-100% za PSP-RS.(29) Funkcionalni MR u mirovanju može prikazati određene disrupcije u mreži povezanosti, u slučaju PSP-a smještena u dorzalnom mezencefalonu. FDG-PET u pacijenata s PSP-om prikazuje hipometabolizam frontalnog korteksa, kaudatusa, mezencefalona i talamusa. U cerebrospinalnom likvoru prate se koncentracije fosforiliranog tau-proteina te su istraživanja pokazala da su njegove koncentracije u oboljelih od PSP-a normalne ili niže u odnosu na zdrave kontrole, za razliku od pacijenata oboljelih od AD-a kod kojih su koncentracije više. Mjerenje koncentracije lakog lanca neurofilamenta u CSL-u pokazalo je da su one u pacijenata s PSP-om 2-5 puta povišene u odnosu na zdrave kontrole, pacijente s PD-om, PDD-om i LBD-om. Istraživanja su također pokazala da se vrijednosti njegove koncentracije mijenjaju tijekom vremena, a danas se one mogu odrediti i iz krvi.(23) Od fizioloških biomarkera valja istaknuti usporavanje vertikalnih sakada u većem razmjeru od horizontalnih, te pad brzine i amplitude sakada.(21) Optičkom koherentnom tomografijom (OCT) može se uočiti smanjena debljina mrežnice.(23)

4.4 Terapijski pristup

Za sada još ne postoji lijek koji bi modificirao tijek bolesti. Istražuju se lijekovi različitih djelovanja kao na primjer lijekovi koji bi smanjili ili povećali ekspresiju tau-proteina, antisense-oligonukleotidi pa čak i cjepiva. Levodopa može imati učinak na pacijente s PSP-P-om na početku bolesti. Od nefarmakoloških mjera ističe se fizikalna terapija. Kod pacijenata koji pate od apraksije otvaranja vjeđa pretarzalno se može primijeniti botulinum toksin.(23)

5 FRONTOTEMPORALNA LOBARNA DEGENERACIJA

Frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) odnosi se na skupinu klinički i genetički različitih neurodegenerativnih poremećaja kojima je zajednička atrofija frontalnog i temporalnog režnja, a očituju se bihevioralnim i kognitivnim oštećenjima, koji se skupno nazivaju frontotemporalnom demencijom (FTD). FTD jedna je od vodećih uzroka demencija ranog početka, s prevalencijom od 15 slučajeva na 100,000 osoba u populaciji staroj 45-64 godine.(30) Incidencija iznosi 3-4 slučajeva na 100,000 osoba-godina. Većina se pacijenata prezentira u 5. ili 6. desetljeću života.(31) FTD je treći vodeći uzrok degenerativne demencije nakon AD-a i LBD-a, a druga je po učestalosti najčešćih presenilnih demencija u osoba mlađih od 65 godina, nakon AD-a.(32) Prvi je pacijent opisan 1892. godine (Arnold Pick, Prag) te se FTD nazivala Pickovom bolešću više od stoljeća, a danas taj naziv obuhvaća malu podskupinu FTD-a sa specifičnim histopatološkim nalazom.(30) Prisutna su klinička i patološka preklapanja s PSP-om, kortikobazalnom degeneracijom (CBD) i amiotrofičkom lateralnom sklerozom (ALS).(33)

5.1 Klinička slika

FTD se očituje s dva glavna klinička sindroma koji se razlikuju po ranim i predominantnim simptomima: bihevioralna varijanta FTD-a (bvFTD) i primarna progresivna afazija (PPA).

Najčešći je klinički sindrom bvFTD. Atrofija najviše izražena u meziofrontalnim, orbitofrontalnim i regijama prednjeg inzularnog korteksa frontalnih režnjeva uzrokuje progresivne promjene osobnosti i ponašajne poremećaje. *International bvFTD Criteria Consortium donio* je 2011. nove kriterije za postavljanje dijagnoze bvFTD-a definirajući pritom tri razine sigurnosti dijagnoze. Prema tim kriterijima bvFTD očituje se ranim propadanjem društvenog ponašanja, popraćeno dezinhibicijom, apatijom, gubitkom empatije, perseverativnim i stereotipnim ponašanjem i hiperoralnošću. Prema tim kriterijima za dijagnozu mogućeg bvFTD-a potrebna je prisutnost 3 od 6 kliničkih značajki (dezinhibicija, apatija/inercija, gubitak suosjećanja/empatije, perseverativno/kompulzivno ponašanje,

hiperoralnost i poremećaj neuropsihološkog profila u smislu oštećenja izvršnih funkcija). Za dijagnozu vjerojatnog bvFTD-a potrebna je prisutnost funkcionalne nesposobnosti i rezultati slikovnih metoda sukladni s bvFTD-om (jedno od navedenog mora biti prisutno; frontalna i/ili anteriorna temporalna atrofija na MR/CT-u ili frontalna i/ili anteriorna temporalna hipoperfuzija ili hipometabolizam na PET/SPECT-u), a za dijagnozu definitivnog bvFTD-a histopatološka potvrda ili dokaz prisutnosti patološke mutacije.(34) Određena su istraživanja pokazala da se dezinhibicija i impulzivnost javlja u čak 76% slučajeva. Osobe također mogu razviti rizična ponašanja poput kockanja, zbijaju neumjesne šale često uvredljivog i seksualnog sadržaja ili se pak ponašaju djetinjasto. U preko 85% pacijenata kao rani simptomi javili su se apatija i inercija koji se očituju kao nedostatak motivacije i općenito volje. Ukućani pacijenata to često pripisuju depresiji, ali se pacijenti ne žale na žalosno raspoloženje ili suicidalne misli i nakane kao što je to uobičajeno kod depresije. Istraživanja su pokazala da je zahvaćanje anteriornih regija medijalnog frontalnog korteksa neurodegenerativnim promjenama povezano s gubitkom empatije kod pacijenata te su oni ˝hladni˝ i indiferentnog stava. Poremećaji kruga kojeg čine orbitofrontalni i prednji cingularni korteks, bazalni gangliji i talamus povezani su s neprimjerenim repetitivnim ponašanjima poput češanja, cmoktanja usnama ili pljeskanja. Promjena prehrambenih navika praćena žudnjom za slatkim ili preferiranje određene hrane se često javljaju. U nekih se javlja i prejedanje. Smatra se da ulogu u tim pojavama ima orbitofrontalno-inzularno-strijatalna moždana mreža i hipotalamus. Kognitivne smetnje javljaju se s progresijom bolesti, s time da pamćenje i vizualnoprostorne funkcije ostaju relativno očuvane.(30) Jedan od 7 pacijenata razvije bolest motornog neurona (engl. *motor neuron disease*; MND) koja se od sporadične razlikuje jedino po tome što su ponekad donji udovi na početku bolesti pošteđeni.(32)

Pacijenti s predominantno desnostranom atrofijom (bvFTD, r-svPPA) češće su emocionalno hladni i udaljeni s poremećajima u ponašanju koji se često pogrešno tumače kao psihijatrijski simptomi. Predominantno lijevostrana atrofija prezentira se uglavnom s jezičnim poremećajima.(30,32)

Primarna progresivna afazija (PPA) očituje se u 3 oblika: nfvPPA, svPPA, lvPPA.

nfvPPA (engl. *non-fluent variant*) je sindrom obilježen oštećenjima jezične strukture i praksije. Tipični znakovi su: netečno izgovaranje, agramatizam i apraksija govora. Pacijenti razumiju značenje individualnih riječi ili objekata, ali imaju teškoće sa složenijim rečenicama. Degenerativne promjene koje uzrokuju ovakve teškoće zahvaćaju dominantni frontalni operkulum, njegove veze sa suplementarnom motoričkom regijom, premotoričku regiju i inzularni korteks. Rani su simptomi usporavanje govora, teškoće u pronalaženju riječi, smanjena produkcija riječi i smanjena duljina fraza. Za razliku od pacijenata koji pate od bvFTD-a, pacijenti su često svjesni svojih poteškoća prije svoje okoline i održavaju primjerene društvene odnose. Sa zahvaćanjem kontralateralne frontalne regije u pacijenata s nfvPPA mogu se pojaviti i poremećaji ponašanja.(35)

svPPA (semantička varijanta) obilježena je atrofijom anteriornog i inferiornog dijela temporalnog režnja, često asimetrično, pa razlikujemo r-svPPA (desnostrana svPPA) i l-svPPA (lijevostrana svPPA). Promjene osobnosti i aprozopagnozija su česti početni simptomi u osoba s izraženom desnostranom atrofijom, dok se kod lijevostranog zahvaćanja javlja gubitak semantičkog značenja. svPPA se očituje oštećenjem semantičkog značenja s intaktnom tečnošću govora. Rani znakovi l-svPPA su teškoće pronalaženja riječi, osobito imenica. Napredovanjem neurodegenerativnih promjena pacijenti mijenjaju određene riječi njihovim superponiranim kategorijama, npr. povrće umjesto paprika, te se postupno sve imenice zovu ˝stvarima˝. U kasnijim stadijima gubitak značenja riječi postaje toliko izražen da pacijenti teško prepoznaju što im se pokazuje i koja je svrha tih objekata. Rani znakovi r-svPPA su ponašajne prirode, a jezične poteškoće se javljaju kasnije. Javlja se emocionalno udaljavanje, manjak empatije, a dijagnoza se postavlja kasnije zbog krive interpretacije prisutnih znakova kao psihijatrijskih. Sa širenjem promjena na kontralateralne hemisfere dva podtipa (l-svPPA i r-svPPA) se ˝spajaju˝. Pacijenti odjednom pokazuju interes za vizualno privlačne predmete koji se može očitovati kao kompulzija ili umjetnička kreativnost. *˝De*

novo˝ kreativnost se učestalije javlja kod l-svPPA, a može se javiti i nekoliko godina prije početka glavnih simptoma, a može se objasniti prekidanjem interhemisferne inhibicije.(32)

lvPPA (logopenična varijanta) obilježena je predominantno atrofijom posteriornih kortikalnih regija s asimetričnom temporo-parijetalnom atrofijom. Pacijenti pokazuju fonološke poremećaje, teško pronalaženje riječi i ponavljanje rečenica. Motorički govor, gramatika i razumijevanje su očuvani.(30)

5.2 Neuropatologija i patofiziologija

Svim sindromima uzrokovanim FTLD-om zajedničke su neurodegenerativne promjene frontalnog i temporalnog režnja, a njihova predilekcijska mjesta opisana su u prethodnim dijelovima teksta. Neuropatološki podtipovi razlikuju se prema abnormalnom nakupljanju pojedinih proteina: tau-protein povezan s mikrotubulima (MAPT), tar-DNA-vežući protein (TDP-43) i protein fuzioniran u sarkomu (FUS). Prema tome, neuropatološki se razlikuju: FTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FUS.(36) U 40% slučajeva FTLD-a nalazi se nakupljanje hiperfosforiliranog tau-proteina u neuronima i glijalnim stanicama.(30) FTLD-TDP očituje se nakupljanjem patološkog oblika TDP-43 koji je sastavljen od ubikvitiniranih i hiperfosforiliranih C-terminalnih fragmenata. Taj se patološki supstrat nalazi i u nekim slučajevima ALS-a.(37)

5.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode

Slikovne metode, laboratorijski testovi i analiza CSL-a omogućuju nam isključivanje vaskularnih, infektivnih, upalnih, neoplastičnih ili paraneoplastičnih i metaboličkih bolesti. MR-obradom u pacijenata s bvFTD-om nalazimo atrofiju sive tvari u frontalnim i temporalnim režnjevima, prednjem cingularnom i inzularnom području. U pacijenata s nfv-PPA nalazimo redukciju lijevostranog frontalnog režnja, inzule, premotoričke i suplementarne motorne regije. U pacijenata sa sv-PPA nalazimo izraženu atrofiju prednjeg i donjeg dijela temporalnog režnja, a u pacijenata s lv-PPA atrofiju lijeve posteriorne perisilvijalne ili parijetalne regije. FDG-PET prikazuje hipometabolizam u odgovarajućim regijama.(38) Za

sad nema dovoljno specifičnih cerebrospinalnih biomarkera kojima bi mogli pouzdano potvrditi FTLD, ali fosforilirani tau-protein i β-amiloid mogu nam pomoći u razlikovanju FTLD-a od AD-a, pri čemu su visoke razine fosforiliranog tau-proteina i niski omjeri Aβ(1-42)/Aβ(1-40) i Aβ(1-42)/Aβ(1-38) karakteristični za AD.(30)

5.4 Terapijski pristup

Od farmakoloških mjera selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina pokazali su učinkovitost kod neuropsihijatrijskih simptoma. Smanjuju poremećaje ponašanja, posebno dezinhibiciju, apatiju, stereotipije, seksualno neprimjereno ponašanje i hiperoralnost. Antipsihotici se često propisuju zbog dezinhibicije, agitacije i psihoze. Bitno je imati na umu da pacijenti s FTLD-om mogu biti skloni razvoju ekstrapiramidalnih nuspojava, kao i da je upotreba atipičnih antipsihotika u starijih pacijenata povezana s povećanim mortalitetom. Liječenje ovih pacijenata za sada je samo simptomatsko i zahtijeva multidisciplinaran tim, edukaciju njegovatelja i potporu okoline.(32)

6 KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA

Kortikobazalna degeneracija (CBD) jedan je od neurodegenerativnih poremećaja koji se očituje progresivnim, asimetričnim parkinsonizmom koji ne pokazuje odgovor na levodopu, distonijom, mioklonusom i znakovima zahvaćanja moždane kore. Pripada skupini tauopatija i gotovo se uvijek javlja sporadično.(39) Prvi je puta opisana 1967. godine kada su Rebeiz i suradnici opisali neuropatološki nalaz (kortikodentatonigralna degeneracija s neuronalnom akromazijom) u troje pacijenata koji su za života pokazivali simptome koji se danas nazivaju kortikobazalnim sindromom (CBS). Određena su ispitivanja pokazala da je CBS prisutan u 0.9% pacijenata s parkinsonizmom, a smatra se da incidencija godišnje iznosi manje od 1 slučaja na 100,000 osoba. Zbog različitih kliničkih fenotipa CBD-a i teškoća koje iz toga proizlaze, samo 25-56% slučajeva CBD-a dijagnosticira se prije obdukcije. Bolest se tipično javlja između 5. i 6. desetljeća života, a srednja starost pri smrti iznosi 70 godina. Preživljenje pacijenata iznosi 7-9 godina uz napomenu da pacijenti koji se prezentiraju s demencijom imaju kraće preživljenje od pacijenata s klasičnim CBS-om.(40)

6.1 Klinička slika

CBD se pojavljuje u 4 najčešća klinička fenotipa. To su: CBS, frontalni bihevioralno-prostorni sindrom (FBS; engl. *frontal behavioral-spatial syndrome*), nfvPPA (engl. *nonfluent-variant PPA*) i sindrom progresivne supranuklearne paralize (PSPS; engl. *progressive suparanuclear palsy syndrome*). Ostali manje česti fenotipovi su posteriorna kortikalna atrofija (PCA) i demencija slična AD-u.(40) Armstrong i suradnici 2013. godine donijeli su nove kliničke kriterije za dijagnozu CBD-a, te su ih podijelili u dvije skupine: moguća i vjerojatna CBD. Kriteriji za isključenje vjerojatne i moguće dijagnoze CBD-a su: 1) dokaz bolesti LB-a: klasični tremor PD-a u mirovanju od 4 Hz, odličan ili održan odgovor na levodopu ili halucinacije 2) dokaz MSA: disautonomija ili izraženi cerebelarni znakovi 3) dokaz amiotrofičke lateralne skleroze: simptomi oštećenja gornjeg i donjeg moto-neurona 4) svPPA ili lvPPA 5) strukturalne lezije koje upućuju na fokalni uzrok 6) mutacija gena za granulin ili smanjene

razine progranulina u plazmi; mutacije gena za TDP-43, FUS mutacije 7) dokaz AD-a. Kriteriji za postavljanje dijagnoze vjerojatnog-a CBD uključuju: podmukao nastup ili postepenu progresiju simptoma, minimalno trajanje simptoma godinu dana, dob pri nastupu od 50 ili više godina, negativnu obiteljsku anamnezu, a uključeni fenotipovi mogu biti vjerojatni CBS ili FBS ili nfvPPA plus barem 1 značajka CBS-a i odsutnost genetskih mutacija s utjecajem na tau-protein (npr. MAPT).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze mogućeg CBD-a uključuju: podmukao nastup ili postepenu progresiju simptoma, minimalno trajanje simptoma godinu dana, a uključeni fenotipovi mogu biti mogući CBS, FBS, nfvPPA ili PSPS plus barem 1 značajka CBS-a.(41)

Vjerojatna dijagnoza CBS-a moguća je ako je prisutna asimetrična prezentacija 2 od navedenih kliničkih znakova: a) rigiditet uda ili akinezija b) distonija uda c) mioklonus uda plus 2 od navedenog: a) orobukalna ili apraksija uda b) kortikalni osjetni ispad c) ″fenomen stranog uda″ (više od jednostavne levitacije). Na moguću dijagnozu CBS-a ukazuje prisutnost jednog od navedenih kliničkih znakova pri čemu ona može biti i simetrična: a) rigiditet uda ili akinezija b) distonija uda c) mioklonus uda plus 1 od navedenog: a) orobukalna ili apraksija uda b) kortikalni osjetni ispad c) ″fenomen stranog uda″ (više od jednostavne levitacije). Za dijagnozu FBS-a potrebna je prisutnost 2 od navedenih kliničkih znakova: a) izvršna disfunkcija, b) bihevioralne ili promjene osobnosti, c) vizualno-prostorno oštećenje. Za dijagnozu nfvPPA potrebna je prisutnost otežanog, agramatičnog govora plus barem 1 od navedenih kliničkih znakova: a) oštećeno razumijevanje gramatike ili rečenice s relativno očuvanim jednorječnim razumijevanjem ili b) ″tapkajući″, iskrivljeni govor (apraksija govora). Za dijagnozu PSPS-a potrebna je prisutnost 3 od navedenih kliničkih znakova: a) aksijalna ili simetrična rigidnost udova ili akinezija b) posturalna nestabilnost ili padovi c) urinarna inkontinencija d) promjene ponašanja e) supranuklearna vertikalna paraliza pogleda ili smanjena brzina vertikalnih sakada.(41)

CBS kao klasičan klinički fenotip CBD-a počinje progresivnim, asimetričnim motoričkim poremećajima koji na početku zahvaćaju jedan ud, uključujući razne kombinacije akinezije s rigidnošću uda, distonijom, fokalnim mioklonusom, ideomotornom apraksijom i fenomenom stranog uda (*„alien limb phenomena“*).(40)

Opisi motoričkih poremećaja u CBD-u proizlaze iz proučavanja njegovog najčešćeg fenotipa (CBS-a). Asimetrična rigidnost uda i bradikinezija najčešće su manifestacije parkinsonizma u CBD-u. S vremenom se rigiditet širi na sve udove. Aksijalna rigidnost ne javlja se tako često kao na primjer kod PSP-a.(42) U nekih pacijenata postoji početni odgovor na levodopu, ali je on prolazan. Veoma rijetko parkinsonizam se u CBD-u može javiti i simetrično (S-CBD), a povezan je s manje asimetričnim kortikalnim nalazom slikovnih metoda te ranijom dobi pri početku simptoma (srednja dob 61 godina). U opisanim slučajevima S-CBD-a, tipične značajke poput mioklonusa, „fenomena stranog uda“, distonije i apraksije uda bile su odsutne.(40)

Opisano je da se tremor javlja u 39% pacijenata bilo kada u tijeku bolesti. Obično se prezentira kao kombinacija posturalnog, akcijskog i tremora u mirovanju i smetnje u hodu. Smetnje u hodu javljaju se tijekom bolesti u 73% pacijenata. U nekim slučajevima sličan je hodu u PD-u, obilježen bradikinezijom i smanjenim zamahom ruke zahvaćenog uda. Hod na širokoj osnovi sa ˝smrzavanjem˝ također se opisuje, ali nije često da se CBD prezentira kao PGF. Ponekad se smetnje hoda mogu javiti kao posljedica apraksije donjih udova što često dovodi i do padova.(42) Istraživanja su pokazala da se distonija javlja u 37.5% slučajeva, a 54% tih slučajeva prezentira se kao CBS. Distonija se u CBS-u javlja unutar dvije godine od početka simptoma, najčešće zahvaćajući gornji ud. Može se proširiti pa se očituje kao hemidistonija ili zahvaća ud suprotne strane. Klasično se očituje kao adukcija i fleksija ruke, zapešća, ručnog zgloba i metakarpofalangealnih zglobova s ekstenzijom interfalangealnih zglobova, a u nozi kuk može biti flektiran i rotiran prema unutra, koljeno flektirano, a stopalo u inverziji. Uočeno je da se distonija javlja kasnije u tijeku bolesti onih pacijenata koji se

prezentiraju s demencijom (CBD-FBS), te su u njih jače zahvaćene cervikalna i facijalna regija. Nedavna istraživanja utvrdila su da je mioklonus prisutan u 27% slučajeva u tijeku bolesti, dok se prije njegova učestalost smatrala mnogo većom (čak 55-93%). Mioklonus najčešće zahvaća gornje ekstremitete, rjeđe lice, a nekad je superponiran na distoniju uda. Opisuje se kao fokalan (ograničen na jedan ud) i izraženiji je kod voljnih pokreta ili u odgovoru na osjetni podražaj zbog čega se definira i kao „*stimulus-sensitive myoclonus*˝. Po svojim elektrofiziološkim karakteristikama razlikuje se od kortikalnog refleksnog mioklonusa; nije povezan s povećanjem sekundarne komponente kortikalnog somatosenzornog evociranog potencijala. Pokazuje manju latenciju u pacijenata s CBD-om. Disartrija je opisana kao jedan od početnih simptoma u mnogo slučajeva CBD-a. Vrijeme latencije od početka bolesti do razvoja disartrije ili disfagije može pomoći u razlikovanju CBD-a od PD-a. Vrijeme preživljenja od početka disfagije je kratko te posebnu pažnju treba posvetiti primjerenom zbrinjavanju pacijenata kao bi se spriječile komplikacije poput aspiracijske pneumonije. Za razliku od pacijenata s PSP-om kod kojih je smanjena brzina vertikalnih sakada i očuvana latencija, ovdje je brzina horizontalnih sakada očuvana, ali je povećana horizontalna latencija refleksnih vizualno-vođenih sakada. Nalaz je izraženiji na strani na kojoj je izraženija apraksija.(40)

Znakovi oštećenja gornjeg moto-neurona

Znakovi poput hiperrefleksije ili ekstenzornog plantarnog odgovora javljaju se u čak 50% pacijenta tijekom bolesti. Oni nisu specifični, ali nam pomažu u određivanju mjesta oštećenja ako se javljaju asimetrično.(42)

Znakovi oštećenja viših kortikalnih funkcija

Apraksija se tipično javlja na gornjim ekstremitetima, a manje često u orofacijalnoj regiji. Zbog istovremenog javljanja motoričkih simptoma poput akinetičkog rigiditeta udova, distonije i mioklonusa vrednovanje apraksije je izazovno, ali se može procijeniti usporedbom zahvaćenog i manje zahvaćenog uda. Ideomotorna apraksija (IMA) najčešća je forma

apraksije u CBD-u. Povezuje se sa smanjenjem volumena sive tvari u lijevoj suplementarnoj motoričkoj regiji, premotoričkom korteksu i *nucleusu caudatusu*. Govorne su smetnje česte, a variraju od blagih do teške progresivne nfvPPA. U određenih pacijenata progredira do potpunog mutizma. Povezuju se s oštećenjem lijeve frontalne i parijetalne kore, supkortikalne bijele tvari i *corpusa callosuma*. „Fenomen stranog uda˝ jedan je od upečatljivijih simptoma. Najčešće se očituje nevoljnim ili nesvrhovitim pokretima ruke s osjećajem da je zahvaćeni ud stran (˝tuđi˝), odnosno pacijenti ga ne prepoznaju kao vlastitog. Pacijenti kažu da zahvaćeni ud ˝ima svoju volju˝ i ne mogu ga kontrolirati. Ovaj fenomen nije patognomoničan za CBD, već se češće javlja u drugim bolestima poput moždanog udara koji zahvaća *corpus callosum* i kontralateralni frontomedijalni korteks i supkortikalne regije ili u Creutzfeldt-Jakobovoj bolesti. Kortikalni somatosenzorni gubitak povezan je s oštećenjem parijetalnog režnja, a očituje se agrafestezijom, isključivanjem i astereognozijom. Vizualno-prostorni fenomeni poput vizalnog neglekta/agnozije, simultagnozije i optičke ataksije nazivaju se posteriorna kortikalna atrofija (PCA), a češće se viđaju uz AD nego CBD. Kognitivno oštećenje je čest nalaz, te su neka istraživanja pokazala da se javlja u 50% pacijenata na početku bolesti, a čak u 70% tijekom kasnijeg tijeka. Bihevioralne promjene očituju se poput bvFTD-a, a uključuju promjene osobnosti, dezinhibiciju, hiperseksualnost, apatiju i antisocijalno ponašanje. Depresija je česta, a postoje istraživanja koja pokazuju da je njezina prisutnost na početku bolesti povezana s bržim nastupom motoričkih simptoma kao što je dokazano i kod drugih bolesti koje zahvaćaju bazalne ganglije (Huntingtonova bolest, PD).(40)

6.2 Neuropatologija i patofiziologija

Karakterističan patološki nalaz za CBD su balonirani akromatizirani neuroni u korteksu, cingulatnom režnju, amigdali, inzuli i klaustrumu, neuronalne inkluzije, nitasti izdanci u bijeloj i sivoj tvari, oligodendroglijalna zavojita tijela i plakovi astrocita. Sličan se patološki supstrat nalazi i u PSP-u, a glavna je razlika u tipu astrocitnih inkluzija, pri čemu su astrociti u PSP-u resasti, dok su ovdje balonirani.(21) Inkluzije su sastavljene od nakupina tau-proteina. Neki smatraju da je dio neurodegenerativnog procesa širenje tau-proteina na način nalik

prionskom. Pretklinički stadiji obilježeni su većim nakupljanjem tau-proteina u strijatalnim i prednjim frontalnim regijama s ranom posteriornom progresijom što upućuje na rano zahvaćanje dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i bazalnih ganglija. Uznapredovali stadiji pokazuju zahvaćanje frontalnog, temporalnog i parijetalnog korteksa, strijatuma i *corpusa callosuma*. Smatra se da neuroinflamacija posjeduje glavnu ulogu u neuronalnom oštećenju koje proizlazi iz nakupljanja i taloženja tau-proteina i posljedične aktivacije mikroglije i astrocita. Slijedi ekspresija proinflamatornih interleukina što dovodi do stanja kronične upale. Potpuna slika svih čimbenika koji dovode do neuronalnog oštećenja još nije poznata, ali s postupnim otkrivanjem svakog od njih, otvaraju se nove mogućnosti za djelovanje potencijalne terapije. (43)

6.3 Neuroradiološke i ostale dijagnostičke metode

Metaanalizama MR-slikovnih metoda i njihovih nalaza u pacijenata s CBD-om može se zaključiti da atrofija premotorne ili suplementarne motorne regije i posteriornog cingulatnog ili frontomedijalnog korteksa može biti specifična za CBS, odnosno CBD.(44) FDG-PET-istraživanja pokazala su asimetričan hipometabolizam u kontralateralnom parijetalnom korteksu, primarnom senzorimotornom korteksu, premotornim regijama, strijatumu i talamusu, uz napomenu da kod većine istraživanja dijagnoza nije bila potvrđena obdukcijom.(45) Posljednjih se godina razvijaju tau-specifični ligandi koji otvaraju vrata novim dijagnostičkim mogućnostima. Istraživanja su pokazala da tau-PET može razlikovati CBS-CBD od CBS-a čiji je uzrok AD. Pritom je prikazano vezanje liganda u motoričkom korteksu, kortikospinalnom traktu i bazalnim ganglijima za razliku od AD-a kod kojeg je vezanje difuzno kortikalno.(42)

6.4 Terapijski pristup

Lijekovi koji bi modificirali bolest još uvijek ne postoje. Treutno je dostupno jedino simptomatsko liječenje. Lijekovi koji su učinkoviti kod mioklonusa su valproat, klonazepam i levetiracetam. Za distoniju se koristi kemijska denervacija uz pomoć botulinum toksina.

Važno je naglasiti da je važan multidisciplinaran tim koji uključuje psihološku pomoć, govornu i radnu terapiju. Terapijske mogućnosti koje se istražuju uključuju stabiliziranje mikrotubula, smanjenje hiperfosforiliranog tau-proteina uz pomoć inhibitora kinaza, povećanje intracelularne degradacije tau-proteina i anti-tau protutijela.(42)

7 ZAKLJUČAK

Unatoč brojnim istraživanjima postavljanje dijagnoze bolesti iz spektra atipičnog parkinsonizma zbog mnogobrojnih genetičkih i fenotipskih preklapanja nije jednostavno te predstavlja velik izazov za svakog kliničara. Sa sve većim razumijevanjem patofizioloških promjena i svake pojedine ˝patofiziološke stepenice˝ do koje dolazi u nastanku ovih bolesti otvaraju se vrata za razvoj potencijalne etiološke terapije koja bi modificirala tijek bolesti. Iako su ove bolesti vrlo rijetke, njihov je tijek težak i često brzo progresivan te je stoga razvoj terapije od velike važnosti za pacijente. Važno je naglasiti značaj multidisciplinarnog pristupa ovim bolesnicima i njihovim obiteljima kako bi im se omogućila što veća kvaliteta života.

8 ZAHVALE

Zahvaljujem se voditeljici rada i mentorici prof.dr.sc. Srđani Telarović na uloženom trudu i stručnoj pomoći pri cjelokupnom nastanku ovog rada. Najviše se zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, trudu i strpljenju.

9 LITERATURA

1. Laurens B, Vergnet S, Lopez MC, Foubert-Samier A, Tison F, Fernagut PO, i ostali. Multiple System Atrophy - State of the Art. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017.;17(5).

2. Quinn N. Multiple system atrophy--the nature of the beast. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1989.;52(Suppl):78–89. Dostupno na: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1033311&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2666581%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1033311%5Cnhttp://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.11

3. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. N Engl J Med [Internet]. 2015.;372(3):249–63. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1311488

4. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, i ostali. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology. 2008.;71(9):670–6.

5. Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lloret S, Calandra-Buonaura G, Cochen-De Cock V, Colosimo C, i ostali. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: A European multicentre cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016.;87(5):554–61.

6. Kirchhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: A retrospective study. Int J Impot Res. 2003.;15(4):293–8.

7. Teive HAG, Arruda WO, Moro A, Moscovich M, Munhoz RP. Differential diagnosis of sporadic adult-onset ataxia: The role of REM sleep behavior disorder. Park Relat Disord [Internet]. 2015.;21(6):640–3. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.001

8. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012.;2(8).

9. Song YJC, Lundvig DMS, Huang Y, Wei PG, Blumbergs PC, Højrup P, i ostali. P25A Relocalizes in Oligodendroglia From Myelin To Cytoplasmic Inclusions in Multiple System Atrophy. Am J Pathol [Internet]. 2007.;171(4):1291–303. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.070201

10. Valdinocci D, Radford RAW, Siow SM, Chung RS, Pountney DL. Potential modes of intercellular α-synuclein transmission. Int J Mol Sci. 2017.;18(2).

11. Barbagallo G, Sierra-Peña M, Nemmi F, Traon AP Le, Meissner WG, Rascol O, i ostali. Multimodal MRI assessment of nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease. Mov Disord. 2016.;31(3):325–34.

12. Alafuzoff I, Hartikainen P. Alpha-synucleinopathies. Handb Clin Neurol. 2017.;145:339–53.

13. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. Lancet. 2015.;386(10004):1683–97.

14. McKeith I, Boeve B, Dickson D, Halliday G, Taylor J, Weintraub D, i ostali. Diagnosis

and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology [Internet]. 2017.;89(1):88–100. Dostupno na: http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004058%0Apapers3://publication/doi/10.1212/WNL.0000000000004058

15. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. ÜBERSICHTSARBEIT: Differenzialdiagnose und Therapie der atypischen Parkinson-Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2016.;113(5):61–9.

16. Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: A review. Int J Geriatr Psychiatry. 2014.;29(6):569–76.

17. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies [Internet]. Journal of Neural Transmission. Springer Vienna; 2017. 1-36 str. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/s00702-017-1821-9

18. Irwin DJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: Convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci. 2013.;14(9):626–36.

19. Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, i ostali. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: A distinct pattern from Alzheimer's disease. Brain. 2007.;130(3):708–19.

20. Steele, JC., Richardson, JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol. 1964.;10(10):333–59.

21. Eusebio A, Koric L, Félician O, Guedj E, Ceccaldi M, Azulay JP. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Diagnostic challenges and clinicopathological considerations. Rev Neurol (Paris). 2016.;172(8–9):488–502.

22. Liscic RM, Srulijes K, Gröger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy: Clinical, imaging and laboratory tools. Acta Neurol Scand. 2013.;127(5):362–70.

23. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. Lancet Neurol [Internet]. 2017.;16(7):552–63. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30157-6

24. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, i ostali. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. Mov Disord. 2014.;29(14):1758–66.

25. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol [Internet]. 2009.;8(3):270–9. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70042-0

26. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. Curr Opin Neurol. 2010.;23(4):394–400.

27. Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, Sharma AM, Mirbaha H, Li A, i ostali. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. Neuron [Internet]. 2014.;82(6):1271–88. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.047

28. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, i ostali. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. Mov Disord. 2012.;27(14):1754–62.

29. Massey LA, Jager HR, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, i ostali. The midbrain to pons ratio: A simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. Neurology. 2013.;80(20):1856–61.

30. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: Current perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014.;10:297–310.

31. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. Nat Rev Neurol [Internet]. 2016.;12(3):175–85. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.14

32. Karageorgiou E, Miller B. Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. Semin Neurol [Internet]. 2014.;34(2):189–201. Dostupno na: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1381735%5Cnpapers3://publication/doi/10.1055/s-0034-1381735%5Cnpapers2://publication/doi/10.1055/s-0034-1381735

33. Rabinovici G, Miller B. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management [Internet]. Sv. 24, CNS drugs. 2010. 375-398 str. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2916644/

34. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, i ostali. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011.;134(9):2456–77.

35. M.L. Gorno-Tempini, A.E. Hillis, S. Weintraub et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011.;15(7):1006–14.

36. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration : an update. 2010.;119(1):1–4.

37. Hosler BA, Cortelli P, Jong PJ De, Yoshinaga Y, Haines JL. Mutations in the FUS/TLS Gene on Chromosome 16 Cause Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2009.;547(April):1205–9.

38. Diehl-Schmid J, Onur OA, Kuhn J, Gruppe T, Drzezga A. Imaging Frontotemporal Lobar Degeneration. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014.;14(10):1–11.

39. Stamelou M, Bhatia KP. A typical Parkinsonism diagnosis and treatment. Neurol Clin [Internet]. 2015.;33(1):39–56. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.012

40. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal Degeneration. Semin Neurol ;34160–173. 2014.;(34):160–73.

41. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, i ostali. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013.;80(5):496–503.

42. Ali F, Josephs KA. Corticobasal degeneration: key emerging issues. J Neurol. 2017.;(123456789):1–7.

43. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, Dearmond SJ, i ostali. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. Ann Neurol.

2011.;70(2):327–40.

44. Albrecht F, Bisenius S, Morales Schaack R, Neumann J, Schroeter ML. Disentangling the neural correlates of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration with systematic and quantitative ALE meta-analyses. npj Park Dis [Internet]. 2017.;3(1):12. Dostupno na: http://www.nature.com/articles/s41531-017-0012-6

45. Niccolini F, Politis M. A systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2016.;43(12):2244–54. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3464-8

10 ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 03.01.1994. Osnovnu školu upisala sam 2000. godine, a Glazbenu školu Ferdo Livadić (flauta) 2002. godine. Opću gimnaziju Samobor upisala sam 2008. godine, paralelno sa srednjoškolskim glazbenim obrazovanjem. Maturirala sam 2012. godine s odličnim uspjehom u obje škole i iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu 4. godine. Aktivni sam član Gradske glazbe Samobor od 2009. godine u kojoj i danas sviram. U slobodno vrijeme pohađam Tečaj hrvatskog znakovnog jezika. Neurologija je specijalnost koja me zanima i nadam se da ću svoje obrazovanje nastaviti u tom smjeru.